

AC

### English Abstract for JP 7-173069

Adjuvant agent - comprises Shoseiryuto for influenza vaccine  
Patent Assignee: KITASATO KENKYUSHO SH (KITA ) ; TSUMURA & CO (TSUR )  
Number of Countries: 001 Number of Patents: 001  
Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7173069	A	19950711	JP 93343301	A	19931217	199536 B

Abstract (Basic) : JP 7173069 A

Adjuvant drug contains Shoseiryuto or its extract as an effective ingredient.

USE/ADVANTAGE - The drug is used as an adjuvant for influenza vaccine. The adjuvant drug potentiates the effect of influenza vaccine and is safe.

To 600g Hange, 3g Ephedra, 3g Gomishi, 3g Keishi, 3g Paeonia, 3g Saishin, 2g Glycyrrhiza and 2g dried ginger (24g, Shoseiryuto), 600 ml distilled water was added, extracted on heating for 30 to 40 minutes, and filtered. The filtered soln. was cooled and centrifuged at 7000 rpm for 300 minutes. The supernatant was freeze-dried to give the boiled water extract (yield, 4.2g).

When boiled water extract of Shoseiryuto was given orally to BALB/c mice at 2 g/kg, totally 18 times, beginning 6 days before the vaccination, it potentiated the effect of vaccine as effectively as E. coli enterotoxin B subunit at 5 microgram/mouse.

Dwg.0/0

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-173069

(43)公開日 平成7年(1995)7月11日

(51)Int.Cl.\*

A 61 K 35/78

// A 61 K 39/145

39/39

識別記号

AGZ W 8217-4C

ADY

府内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全4頁)

(21)出願番号

特願平5-343301

(22)出願日

平成5年(1993)12月17日

(71)出願人 000003665

株式会社ツムラ

東京都中央区日本橋3丁目4番10号

(71)出願人 390027214

社団法人北里研究所

東京都港区白金5丁目9番1号

(72)発明者 山田 駿城

東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人

北里研究所附属 東洋医学総合研究所内

(72)発明者 永井 隆之

東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人

北里研究所附属 東洋医学総合研究所内

(54)【発明の名称】 アジュvant作用剤

(57)【要約】

【目的】 本発明の目的は、医薬として有用なアジュvant作用剤を提供することである。

【構成】 本発明は、インフルエンザウイルスワクチンに対するアジュvant作用等を有し医薬として有用なアジュvant作用剤に関する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 小青竜湯またはその抽出物を有効成分とするアジュバント作用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、インフルエンザウイルスワクチンに対するアジュバント作用等を有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】インフルエンザは、毎年流行を繰り返し、今なお20万人～300万人を超す患者の発生がある最大感染症であり、人類にとって依然として脅威となっている。インフルエンザによる死亡も毎年報告され、その大部分は、65歳以上の慢性心肺疾患、その他の基礎疾患を持つ人々で、これらの人々にとっては危険な感染症である。我が国では今世紀末には、65歳以上の高齢者が人口の20%以上を占めるといわれ、その対策が問題化すると思われる。

【0003】一方、米国においては、HIV感染によりAIDSを発症した患者のインフルエンザによる死亡が急増しており、その予防のため、新聞等のマスコミによりワクチン接種のキャンペーンが大々的に行われている。

【0004】従来、インフルエンザの治療方法は、対症療法および二次的細菌感染の予防しかないとされ、安静、保温、カロリー補給、ビタミン等の栄養素の保持に代表される一般療法または化学療法剤、抗生物質、鎮咳剤、去痰剤、気道粘液溶解剤、解熱鎮痛剤等の薬剤投与による治疗方法が広く用いられている。

【0005】しかしながら、これらの薬剤の中には、副作用が強い等の問題点があるものもある。

【0006】また、現在、インフルエンザの予防には、ワクチンが唯一の有効な手段として用いられている。また、インフルエンザウイルスの抗原性の変異に対抗するためや、ワクチンの安全性をより高めるため、抗原部位を精製したコンポーネントワクチンや経鼻接種ワクチンの開発が検討されている。

【0007】しかし、これらは抗原性が弱いため、これらの薬剤のワクチン作用を増強するアジュバント作用剤の開発が求められていた。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、インフルエンザウイルスの予防および治療に有用な薬剤を見い出すべく、種々の漢方薬について検索していたところ、小青竜湯がワクチンに対する優れたアジュバント活性を有することを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、小青竜湯またはその抽出物を有効成分として含有するアジュバント作用剤を提供するものである。

【0010】本発明において有効成分として用いられる

2

小青竜湯は、半夏、甘草、桂枝、五味子、細辛、芍薬、麻黄および乾姜（生姜でもよい）などの生薬を含む漢方薬であり、気管支炎、喘息、感冒、鼻炎、上気道アレルギー等の疾患の治療に用いられているものである。

【0011】この小青竜湯は、若干の差異はあるが、一般に次の配合範囲のものである。

半 夏	3. 0～8. 0
-----	-----------

甘 草	2. 0～3. 5
-----	-----------

桂 枝	2. 0～3. 5
-----	-----------

五味子	1. 0～3. 0
-----	-----------

細辛	2. 0～3. 5
----	-----------

芍 薤	2. 0～3. 5
-----	-----------

麻 黄	2. 0～3. 5
-----	-----------

乾 姜	2. 0～3. 0
-----	-----------

【0012】本発明のアジュバント作用剤は、上記配合の小青竜湯をそのまま、もしくはその抽出物を有効成分とし、これを公知の医薬用担体と組合せ製剤化すれば良い。

【0013】小青竜湯の抽出物としては小青竜湯の各種水溶液抽出物が挙げられるが、水抽出物を用いることが望ましい。

【0014】具体的な小青竜湯の抽出物の調製例としては、上記組成の小青竜湯を10～25倍量の熱水で抽出し、得られた抽出液を濾過する方法が挙げられる。この抽出物は、必要に応じて乾燥させ、乾燥粉末とすることもできる。

【0015】本発明のアジュバント作用剤は、前記の如くして得られた小青竜湯を、そのまま公知の医薬用担体とともに配合し医薬組成物とすることにより、錠剤、粉剤、顆粒剤、液剤等の経口剤や注射剤、点滴用剤等の非経口剤等とすることにより調製することができる。

【0016】医薬用担体は、上記投与形態および剤型に応じて選択することができ、経口剤の場合は、例えばデンブン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスター、無機塩類等を用いることができる。また経口剤の調製にあたっては、さらに結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑潤剤、流動性促進剤、着色剤、香料等を配合してもよい。これらの具体例は、以下に示す如くである。

【0017】【結合剤】デンブン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスター、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルビロリドン、マクロゴール。

【0018】【崩壊剤】デンブン、ヒドロキシプロピルスター、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

【0019】【界面活性剤】ラウリル硫酸ナトリウム、

大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート  
80。

【0020】〔滑沢剤〕タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

【0021】〔流動性促進剤〕軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

【0022】また、経口用の液剤として、懸濁剤、エマルジョン剤、シリップ剤、エリキシル剤とすることができ、これらの各種剤型には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0023】一方、非経口剤の場合は、本発明の有効成分である小青竜湯を、希釈剤としての注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレンジリコール、ポリエチレングリコール等に溶解または懸濁させ、必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えることにより調製される。

【0024】このアジュバント作用剤の投与量は、投与経路、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、一般には経口投与の場合、大人1日当たり小青竜湯乾燥エキス量として1～10g程度の量を1～3回に分けて投与すればよい。

【0025】なお、本発明で用いる小青竜湯はすでに漢方薬として長い歴史を有し、安全性が確認されたものであり、副作用等の心配なく使用することができる。例えばマウスおよびラットに対し、投与限界である15g/kgの経口投与で死亡例が認められないことから明らかのように、極めて安全性の高いものである。

【0026】次に実験例および実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明は、これら実施例等に何ら制約されるものではない。

#### 【0027】〔実験例1〕

(1) インフルエンザHAワクチンに対するアジュバント作用の検討

実施例1で得た小青竜湯の热水抽出エキスを精製水に懸濁し、BALB/cマウス(メス、7週令)にワクチン接種7日前より13日後まで1回2g/kgの用量で、計18回経口投与した。その後、インフルエンザHAワクチン(5μg/マウス)を経鼻接種した後、6日目および13日目に血清を採取した。血清についてはインフルエンザウイルスによる赤血球凝集反応に対する阻害活性により、抗HA抗体価(HI値)を測定した。陽性対照としては、大腸菌のエンテロトキシンBサブユニット(LTB, 5μg/マウス)をワクチンと混合して経鼻接種した。その結果を第1表に示す。

第1表

	HAワクチン (5μg/マウス)	HI値(2 <sup>nd</sup> )	
		6日後	13日後
精製水	-	4.4±0.2	5.4±0.6
精製水	+	4.4±0.3	5.1±0.7
小青竜湯	-	4.6±0.2	5.1±0.8
小青竜湯	+	6.0±0.0	7.7±0.7
LTB	+	5.5±0.2	7.0±0.8

【0028】実験例1より、小青竜湯を経口投与することにより、インフルエンザHAワクチンの経鼻接種に対してワクチン作用を増強することが示された。

#### 【0029】〔実施例1〕

小青竜湯の抽出物の製造例1：半夏6g、麻黄3g、五味子3g、桂枝3g、芍薬3g、細辛3g、甘草2gおよび乾姜1g(小青竜湯：24g)に600mlの精製水を加え、ほぼ半量になるまで(30分～40分程度)煎出を行い、濾過により生葉残渣を除去し、濾液を得た。濾液を室温まで冷却した後、7,000rpmで30分間遠心分離を行い、得られた上清を凍結乾燥して熱水抽出エキスとした(収量4.2g)。

#### 【0030】〔実施例2〕

小青竜湯の抽出物の製造例2：小青竜湯(半夏6部、甘草3部、桂枝3部、五味子3部、細辛3部、芍薬3部、麻黄3部、乾姜3部)の处方生葉10kgに精製水100lを加え、100°Cで1時間加熱抽出した。得られた抽出液を濾過後、スプレードライして1500gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 【0031】〔実施例3〕

小青竜湯の抽出物の製造例3：小青竜湯(半夏6部、甘草3部、桂枝3部、五味子3部、細辛3部、芍薬3部、麻黄3部、乾姜3部)の处方生葉30kgに精製水360lを加え、100°Cで60分間抽出した。得られた抽出液を遠心分離により固液分離し、得られた分離液を150°Cでスプレードライして5700gの乾燥エキス粉末を得た。

#### 【0032】〔実施例4〕

小青竜湯の抽出物の製造例4：小青竜湯(半夏6部、甘草3部、桂枝3部、五味子3部、細辛3部、芍薬3部、麻黄3部、乾姜3部)の处方生葉10kgに精製水100lを加え、加熱し、100°Cになってから1時間抽出した。得られた抽出液を遠心分離にかけ、残渣を分離して溶液80lを得る。

【0033】この溶液20lを0.3μmのメンブランフィルター(東洋漉紙社製)により無菌精澄濾過する。得られた濾液をダイアフィルターG-10T(バイオエンジニアリング社製；分画分子量10000)を用いて限外濾過する。この限外濾過は、内容積2.0lの容器の下面に直径15.2mmの膜をセットし、圧力3kg/

c m<sup>3</sup>で行い、容器内の液が濃縮されるにつれ精製水約2 l 添加する方法で実施した。この結果、限外濾過液20 lを得た。

【0034】[実施例5]

顆粒剤の調製：実施例3により調製した小青竜湯の乾燥エキス粉末1000 gを乳糖980 gおよびステアリン酸マグネシウム20 gと混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠し、直徑20 mm、重量2.3 gのスラッグ錠をオシレーターで粉碎し、整粒後篩別し、粒径2.0～5.0 メッシュの顆粒剤を得た。

【0035】[実施例6]

錠剤の調製：実施例3により調製した小青竜湯の乾燥エキス粉末250 gを結晶セルロース4.7 gおよびステアリン酸マグネシウム3 gと混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠し、直徑9 mm、重量3.00 mgの錠剤を製造した。本錠剤1錠中には、小青竜湯の乾燥エキス粉末を250 mg含有する。

【0036】[実施例7]

カプセル剤の調製：実施例3により調製した小青竜湯の乾燥エキス粉末500 mgを硬カプセルに充填し、カプセル剤を調製した。

【0037】[実施例8] 実施例4で得た限外濾過液20 lにアラントイン（発熱物質不含）300 gを添加、溶解した。これを900本のバイアル瓶に分注した後、凍結乾燥し、粉末注射剤を得た。この注射剤1バイアルには、凍結乾燥物4.06 mgが含まれており、1.0 mlの精製水に容易に溶解した。また、溶解後の注射液は、

10 9.2% (550 nm) の透過度を有しており、日本薬局方の発熱性物質試験法に適合していた。

【0038】

【発明の効果】本発明の、小青竜湯を有効成分とするアジュバント作用剤は、インフルエンザ等のワクチンの作用を増強する効果を有し、さらに副作用が少ないので安心して用いることができるものである。

以上

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07173069 A**

(43) Date of publication of application: **11 . 07 . 95**

(51) Int. Cl

**A61K 35/78  
// A61K 39/145  
A61K 39/39**

(21) Application number: **05343301**

(22) Date of filing: **17 . 12 . 93**

(71) Applicant: **TSUMURA & CO KITASATO  
INST:THE**

(72) Inventor: **YAMADA HARUKI  
NAGAI TAKAYUKI**

**(54) AGENT HAVING ADJUVANT ACTION**

(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a pharmaceutical agent containing SHOSEIRYUTO or its extract as an active component and having adjuvant action, etc., an influenza virus vaccine.

**CONSTITUTION:** This agent contains SHOSEIRYUTO [a Chinese herb drug containing HANGE (rhizome of *Pinellia ternata*), KANZOU (root of *Glycyrrhiza glabra*), KEIHI (bark of *Cinnamomum cassia*), GOMISHI (fruit of *Schizandra chinensis*), SAISHIN (rhizome of *Asiasarum sieboldii*), SHAKUYAKU (root of *Paeonia albiflora*), MAOU

(stalk of *Ephedra sinica*), KANKYOU (rhizome of *Zingiber officinale*), etc.] or its extract as an active component. It is prepared in the form of tablet, powder, granule, solution, injection, drip, etc. The daily dose of the agent for adult is 1-10g of the dried extract of SHOSEIRYUTO in 1-3 divided doses in the case of oral administration. The adjuvant action agent containing SHOSEIRYUTO as an active component has an effect to promote the action of vaccine against influenza, etc., and low side effect to enable safe administration.

**COPYRIGHT:** (C)1995,JPO